

ORAL PREPARATION OF S (+) -ETODOLAC

Publication number: JP9003071

Publication date: 1997-01-07

Inventor: RESURII JIYOOJI HANBAA; JIERARUDO RUISU RUUTAA

Applicant: AMERICAN HOME PROD

Classification:

- **international:** *A61K9/00; A61K9/46; A61K31/407; A61K47/12; A61K9/00; A61K9/46; A61K31/407; A61K47/12; (IPC1-7): C07D491/052; A61K9/20; A61K31/40; A61K47/12; C07M7/00*

- **european:** A61K9/00Z6; A61K9/00L6; A61K9/00M18B; A61K31/407; A61K47/12

Application number: JP19960150864 19960612

Priority number(s): US19950000171P 19950613

Also published as:

-  EP0748628 (A2)
-  MA23907 (A1)
-  EP0748628 (A3)
-  EE9600067 (A)
-  BR9602758 (A)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP9003071

Abstract of corresponding document: **EP0748628**

This invention discloses organoleptically acceptable formulations containing S(+) 1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-3,4-b-*indole-1-acetic acid*, preferably with an acidic component, also known as S(+) etodolac acid or S(+)etodolac.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開平9-3071

(43)公開日 平成9年(1997)1月7日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 491/052		9271-4C	C 07 D 491/052	
A 61 K 9/20			A 61 K 9/20	U
31/40	AAG		31/40	AAG
	AAH			AAH
	ABE			ABE
		審査請求 未請求 請求項の数11 OL (全14頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願平8-150864

(22)出願日 平成8年(1996)6月12日

(31)優先権主張番号 60/000171

(32)優先日 1995年6月13日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 591011502
アメリカン・ホーム・プロダクツ・コーポレーション
AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION
アメリカ合衆国07940-0874 ニュージャージー州マディソン、ファイブ・ジラルダ・ファームズ(番地の表示なし)
(72)発明者 レスリー・ジョージ・ハンバー
アメリカ合衆国08902ニュージャージー州
ノース・プランズウィック、ネイサン・ドライブ126番
(74)代理人 弁理士 青山 葵 (外1名)
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 S (+) -エトドラクの経口製剤

(57)【要約】

【課題】 不快な苦い味を有しないエトドラク製剤を提供すること。

【解決手段】 R (-) -エトドラクを実質的に含有しないS (+) -エトドラクからなる官能上許容される経口医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 R (-) - 1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ [3, 4-b] インドール-1-酢酸を実質的に含有しない S (+) - 1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ [3, 4-b] インドール-1-酢酸からなることを特徴とする官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項2】 さらに、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フルマル酸、乳酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、エリソルビン酸、グルタミン酸およびコハク酸から選択される1種またはそれ以上の酸性成分を含有する請求項1記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項3】 さらに、官能上許容される医薬用担体を含有する請求項1記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項4】 散剤または顆粒剤に製剤される請求項3記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項5】 液剤に製剤される請求項3記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項6】 咀嚼錠に製剤される請求項3記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項7】 発泡剤に製剤される請求項3記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項8】 トローチ剤に製剤される請求項3記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項9】 速崩壊性固形剤に製剤される請求項3記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項10】 獣医学用咀嚼剤に製剤される請求項3記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【請求項11】 チューインガム剤に製剤される請求項3記載の官能上許容される経口医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、エトドール酸としても知られるエトドラクの新規な製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、S (+) - エトドラクを利用した官能上許容される経口製剤に関する。本明細書において、官能上許容される化合物、材料および製剤とは、受容体の口内における味覚受容器に接触することができ、かつ、受容体の感覚（特に、味覚）に一般的に受け入れられるものを意味する。さらに詳しくは、本発明の官能上許容される製剤とは、S (+) - エトドラク成分がエトドラクのラセミ混合物に通常付随する不快な苦い味を有しないものである。

【0002】

【従来の技術】 エトドラクは、動物モデルにおいて抗炎症活性、鎮痛活性および解熱活性を示す非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）である。他のNSAIDと同様、エトドラクの作用機序は、完全には理解されていないが、プロスタグランジン生合成の阻害に関連すると考

えられている。エトドラクは、現在のところ、ワイスアイエルスト・ラボラトリーズ (Wyeth-Ayerst Laboratories) から、エトドラクのラセミ混合物を利用したロジン (Lodine^R) という錠剤およびカプセル剤の形で市販されている。

【0003】 デメルソン (Demerson) らの米国特許第3,939,178号には、ロジン (Lodine^R) という錠剤およびカプセル剤の有効成分である (±) - 1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ [3, 4-b] インドール-1-酢酸を含めて、いくつかのピラノ [3, 4-b] インドール類およびチオピラノ [3, 4-b] インドール類が教示され、クレームされている。

【0004】 ウーリィ (Wooley) の米国特許第4,710,511号には、関節炎の治療用として、エトドラク組成物を用いて関節強直を阻害する方法が開示されている。米国特許第4,742,076号には、上記の化合物を用いてリウマチ因子の血中レベルを低下させる方法が教示されている。ミケルッチ (Michelucci) らの米国特許第4,966,768号には、必須成分として、エトドラク、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒドロキシプロポキシル基の含有量は重量基準で約7.0%～8.6%）、エチルセルロースおよび放出速度変更剤（例えば、リン酸二ナトリウム）を含有するエトドラク徐放性製剤が記載されている。

【0005】 デメルソン (Demerson) らは、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) [1983年、第26巻、12号、1778-1780頁] において、生化学および薬理学試験によれば、エトドラクの事実上すべての効果が S (+) エナンチオマーによるものであることを開示している。

【0006】 PCT出願国際公開第W093/17680号には、光学的に純粋な R (-) - エトドラクを疼痛の治療用として利用する方法および組成物が教示されている。国際公開第W093/17680号には、光学的に純粋な R (-) - エトドラクが、エトドラクのラセミ混合物を投与することに関連するとされているいくつかの副作用を実質的に減少させることができることが示されている。

【0007】

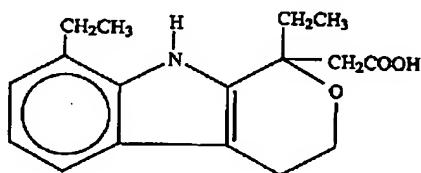
【発明が解決しようとする課題】 エトドラクは、不快な苦い味を有することから、コーティングしたり、その味をマスキングしたりするような何らかの形態を取らない限り、このエトドラクを受容体の味蕾に接触させることになる多くの製剤において、充分に利用されているとは言えない。それゆえ、本発明が、有効成分として、コーティングやマスキングしていないエトドラクを含有する官能上許容される製剤を提供することは、意義深いことである。また、本発明の製剤を製造するにあたり、エトドラク成分をコーティングしたり、その味をマスキングする成分を製剤に配合したりする付加的な製剤工程が必要でないことも意義深いことである。

【0008】

【課題を解決するための手段および発明の実施の形態】エトドラクは、以下の構造式で示され、化学的には、1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸と命名され、エトドール酸としても知られるピラノカルボン酸である。

【0009】

【化1】



【0010】エトドラクは、現在のところ、アメリカン・ホーム・プロダクツ・コーポレーション (American Home Products Corporation) の子会社であるワイースト・エイエルスト・ラボラトリーズ (Wyeth-Ayerst Laboratories) [19101ペンシルベニア州フィラデルフィアのP.O. Box 8299] から、ラセミ混合物として、ロジン (Lodine) というエトドラクの錠剤およびカプセル剤の形で市販されている。エトドラクは、抗炎症活性、鎮痛活性および解熱活性を示す非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) であり、これらの活性については、当該分野で充分に実証されている。エトドラクは、当該分野で公知の方法 (例えば、デメルソン (Demerson) らの米国特許第3,939,178号に記載の方法) によって調製することができる。また、エトドラクのラセミ体を当該分野で公知の方法によって分割してもよい。例えば、アブラハム (Abraham) らの米国特許第4,520,203号に記載のように、

(+) -シンコニンとのジアステレオマー塩を結晶化させることによって、エトドラクのラセミ体を分割し、
(+) -シンコニンを回収すると共に、エナンチオマー純度が約100%の (+) -エトドラクを全収率81%で得ればよい。

【0011】エトドラクの右旋性またはS (+) 体であるS (+)-1, 8-ジエチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]インドール-1-酢酸 (本明細書では、エトドラクのユートマー (eutomer) またはエトドラク・ユートマーとも呼ぶ) は、ラセミ体のエトドラクが持つ不快な苦い味を有しないことが発見された。それゆえ、エトドラクのR (-) 体を実質的に含有しない (好ましくは、R (-) 体を全く含有しない) S (+) 立体異性体を使用すれば、経口投与用として医薬上および官能上許容される種々様々なエトドラク製剤を製造することができる。

【0012】この知見は、官能上許容されるエトドラク製剤を製造する能力を当業者に与えるだけでなく、エトドラクをコーティングしたり、その味をマスキングしたりする付加的な工程を必要とせずに、かかる製剤を製造

することを可能にする。多くの場合、医薬材料をコーティングする技術は不完全であり、対象の化合物の一部が味蕾に到達することになる。同様に、咀嚼される製剤の場合、歯の摩擦作用が製剤中のコーティングされた粒子を破裂させ、不快な味の材料を一部放出させる。本発明の製剤は、許容される味の基本成分を用いることによって、不快な材料が思いがけず放出される可能性を排除している。このような改良は、かかる製剤の市場性を向上させ、その製造コストを低減するだけでなく、受容体が所定の投与計画に従う程度を向上させることができる。

【0013】この知見を考慮して、本発明は、エトドラクのR (-) 体を実質的に含有しない (好ましくは、R (-) 体を全く含有しない) エトドラクのS (+) 立体異性体を単独で、または、他の官能上および医薬上許容される成分と組み合わせてなる官能上許容される経口製剤を提供する。これらの経口製剤は、経口投与可能な製剤のうち、この製剤の有効成分および他の成分が受容体の味覚および/または嗅覚受容器に普通に呈示されてもよい経口投与可能な製剤を包含する。かかる製剤としては、例えば、官能上許容されるエトドラクの分散液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、コロイド剤、サシェ (sachet) 、錠剤 (例えば、咀嚼錠、バッカル錠および舌下錠) 、粉末状または顆粒状の組成物、発泡剤、カシエ剤、トローチ剤 (trocheまたはlozenge) 、パスタ剤、気泡剤、歯磨剤およびゲル剤が挙げられるが、これらに限定されない。獣医学の分野においてもNSAIDが用いられるので、本発明によれば、動物 (特に、ネコやイヌなどの親密な動物) に官能上許容される製剤を製造することができる。

【0014】その最も簡単な形態において、本発明は、エトドラク・ユートマーのみからなる官能上許容されるエトドラク製剤である。この化合物は、エトドラクについて当該分野で説明されているように上記の症候を軽減する場合、単独で服用してもよい。エトドラクのユートマーは、この薬物の経口投与を助けるために用いられる水、フルーツジュース、ソフトドリンク、牛乳または他の液体もしくは飲料と共に服用してもよい。他の簡単な投与方法としては、例えば、ユートマーを食物に添加し、この食物を普通に摂取することが挙げられる。これらの飲食物に関係した投与経路は、多数の受容体 (特に、子供) にとって好ましい。

【0015】エトドラク・ユートマーを含有する本発明の製剤は、さらに、製剤のpHを7以下 (好ましくは、2~6) に維持するのに充分な量の酸性成分を含有することが好ましい。これらの製剤に用いられる医薬上許容される酸としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、乳酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、エリソルビン酸、グルタミン酸およびコハク酸などの普通に用いられる食用酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0016】本発明のエトドラク・ユートマー含有組成物は、現在市販されているロジン (Lodine^R) という錠剤およびカプセル剤について提案されている方法および用量で用いればよい。他のNSAIDと同様、エトドラクは個体ごとに応答変化を示すことがある。それゆえ、推奨される初期の治療量は、大多数の受容体に対して有効であると思われる量である。なお、治療量は、その後、受容体に観察される好結果および副作用に応じて調節される。

【0017】健康な若年から中年の成人にエトドラクを投与すると、エトドラクの一回量が400mgの場合には5～6時間にわたって、また、一回量が200mgの場合には4～5時間にわたって、急性の疼痛に対して症候の軽減を示した。本発明の製剤は、10mg程度またはそれ以下の少量から1000mg程度またはそれ以上の多量までのエトドラク・ユートマーを含有する。本発明の製剤に推奨されるエトドラクの用量は、初期量が200～400mgであり、その後は、6～8時間ごとに50～400mg、好ましくは200～400mgである。骨関節炎の症候を軽減するためには、分割量で800～1200mg/日の開始量が必要とされる。これらの分割量は、400mg（1日3回もしくは2回）または300mg（1日4回もしくは3回）である。他のNSAIDを用いた場合のように、症候を軽減する最少量および最長の投与間隔が推奨される。本発明の組成物を用いた場合に推奨されるエトドラクの合計した一日量は、600～1200mg/日であり、これを分割量、例えば、400mg（1日3回もしくは2回）、300mg（1日4回、3回もしくは2回）、または200mg（1日4回もしくは3回）で投与する。以下の実施例の製剤は、そこで用いたエトドラク・ユートマーの量に関係なく、上記のエトドラク・ユートマー用量で製造してもよい。

【0018】本発明のエトドラク・ユートマーは、それが用いられる製剤に不快な味を与えないが、製剤に甘味剤または着香剤を含有させて製剤全体の香り、味および所望性を増大させてもよい。かかる甘味剤としては、いかなる医薬上許容される甘味剤であってもよく、例えば、糖蜜、グリシン、コーンシロップ、糖類（例えば、白糖、ブドウ糖、果糖および菓子製造用の砂糖）、ソルビトール、サッカリン、サッカロース、サッカリンナトリウム、サッカリンカルシウム、アスパルテーム（ニュートラスイート (Nutrasweet^R) という商品名で、イリノイ州ディアフィールドのニュートラスイート・カンパニー (Nutrasweet Company) から入手可能）、ステビオサイド、ネオヘスペリジルジヒドロカルコン、カンゾウ、ペリルアルデヒド、キシリトール、デキストロース、マンニトールおよび乳糖が挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】本発明の製剤は、さらに、医薬上許容され

る賦形剤、充填剤、希釈剤、滑沢剤、崩壊剤、懸濁化剤または安定剤、および結合剤を含有していてもよく、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸、アラビアガム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、デキストリン、白糖、ソルビトール、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、タルク、乾燥デンプン（例えば、トウモロコシ、馬鈴薯またはタピオカのデンプン）および粉砂糖が挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】簡単な形態では、本発明の製剤は、例えば、エトドラク・ユートマーを含有する粉末状または顆粒状の投与製剤である。例えば、ユートマーは、それ自体、粉末状または顆粒状で経口的に服用することができる。受容体は、このような粉末状または顆粒状の製剤を口に入れた後、液体を飲んだり、固形の食物を食べたりすることによって、この製剤を流し込もうとすればよい。本発明の製剤に含まれるS (+) -エトドラクの容量が比較的少ないので、好ましくは、粉末状または顆粒状の製剤に、1種またはそれ以上の官能上許容される粉末状の医薬成分を含有させてもよい。これらの医薬成分は、付加的な医薬活性を有する化合物や、上記のような充填剤、甘味剤などでもよい。いかなる用量のエトドラク・ユートマーであっても（ただし、付加的な成分の容量は受容体に許容されると思われる量に限定される）、このようにして投与することができる。

【0021】このようなエトドラクのS (+) ユートマーを用いれば、官能上許容されるエトドラクの経口液剤を処方して利用することができる。かかる液剤は、水を基剤として製造すればよい。

【0022】これらの経口液剤としては、エトドラクのユートマーを利用したいかなる経口液剤であってもよく、例えば、所望量のエトドラク・ユートマーを、單に、通常の消費量の飲料（例えば、炭酸水または非炭酸水、フルーツジュース、コーヒー、お茶、ソフトドリンクおよび牛乳であるが、これらに限定されない）に配合したものが挙げられる。エトドラク・ユートマーの1回量が占める容量が比較的少ないので、好ましくは、このユートマーを、取扱可能な少量の1種またはそれ以上の医薬上優れた官能上許容される材料（例えば、本明細書に記載のもの）に配合すればよい。

【0023】本発明のある種の好ましい経口液剤の場合、この経口液剤は、組成物全体の容量に対する重量(w/v)として、約0.8%～約4%のエトドラク・ユートマーと、約0.1%～約2%の懸濁安定剤と、約20%～約70%の1種またはそれ以上の着香剤と、約30%～約70%の水とを含有し、かかる組成物は、さらに、医薬上および官能上許容される食用酸（例えば、クエン酸またはリン酸）を、組成物全体の容量に対する

重量 (w/v) として、約0.1%～約2%の量で含有する。好ましくは、懸濁化剤としては、例えば、キサンタンガム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびポリソルベート80が挙げられる。

成 分	% (w/v)	液剤15リットル あたりの量
キサンタンガム	0.15	22.5 g
微結晶セルロース	0.75	112.5 g
安息香酸ナトリウム (米国民医薬品集)	0.25	37.5 g
クエン酸一水和物 (米国薬局方)	0.95	142.5 g
白糖 (米国民医薬品集)	50.00	7500.0 g
コーンシロップ	20.00	3000.00 g
エトドラク・ユートマー	2.0	300.0 g
カルボキシメチルセルロース	0.10	15.0 g
ナトリウム (米国薬局方)		
ポリソルベート80 (米国民医薬品集)	0.30	45.0 g
F. D. C. レッドNo. 40	0.15	2.25 g
エデト酸二ナトリウム (米国薬局方)	0.05	7.5 g
人造ライム香油	0.16	24.0 g
リン酸	適 量	適 量
精製水 (米国薬局方)	(pH3.0～3.5に) 適 量 (100mLに)	(pH3.0～3.5に) 適 量 (15000mLに)

【0026】この経口液剤の第1部分は、まず、ソルビトール溶液およびグリセリン部分を攪拌機付の被覆ケトルに入れることによって調製する。次いで、カルボキシメチルセルロースナトリウム成分を、この溶液上に振りかけ、それが完全に湿潤するまで10分間混合する。この混合物は、次いで、約70°Cに加熱し、ガム質が完全に水和するまで混合した後、この混合物を45°Cに冷却し、ポリソルベート80成分を添加する。この混合物を30°Cに冷却しながら、混合を続ける。この混合物にエトドラク・ユートマーを徐々に振り入れ、15分間混合し続ける。

【0027】第2の部分は、次いで、必要量の水をプロペラ型混合機付の容器に入れ、キサンタンガムを徐々に添加し、高剪断力で約25分間混合して、このキサンタンガムを水和させることによって調製する。この後、プロペラ型混合機付の別の混合容器に、全バッチ容量(4500～6000mL)を基準として、約30%～40%に相当する量の水を入れる。次いで、微結晶セルロースを、この水の上に振りかけ、中程度の剪断力で約30分間混合し、このセルロースを完全に分散させる。

【0028】上記の第1部分から必要量のキサンタンガム溶液をセルロース懸濁液に、約15分間または均一な懸濁液が得られるまで混合しながら添加する。この後、白糖を、約15分間または白糖粒子が観察されなくなるまで混合しながら徐々に添加する。着色剤(例えば、上記のF. D. C. レッドNo. 40)を添加し、混合物中に分散するまで混合する。

【0024】以下の実施例1および2では、2種類のかかる製剤をいかにして製造するかについて説明する。

【0025】実施例1

【表1】

成 分	% (w/v)	液剤15リットル あたりの量
キサンタンガム	0.15	22.5 g
微結晶セルロース	0.75	112.5 g
安息香酸ナトリウム (米国民医薬品集)	0.25	37.5 g
クエン酸一水和物 (米国薬局方)	0.95	142.5 g
白糖 (米国民医薬品集)	50.00	7500.0 g
コーンシロップ	20.00	3000.00 g
エトドラク・ユートマー	2.0	300.0 g
カルボキシメチルセルロース	0.10	15.0 g
ナトリウム (米国薬局方)		
ポリソルベート80 (米国民医薬品集)	0.30	45.0 g
F. D. C. レッドNo. 40	0.15	2.25 g
エデト酸二ナトリウム (米国薬局方)	0.05	7.5 g
人造ライム香油	0.16	24.0 g
リン酸	適 量	適 量
精製水 (米国薬局方)	(pH3.0～3.5に) 適 量 (100mLに)	(pH3.0～3.5に) 適 量 (15000mLに)

ム溶液をセルロース懸濁液に、約15分間または均一な懸濁液が得られるまで混合しながら添加する。この後、白糖を、約15分間または白糖粒子が観察されなくなるまで混合しながら徐々に添加する。着色剤(例えば、上記のF. D. C. レッドNo. 40)を添加し、混合物中に分散するまで混合する。

【0029】この後、上記の第1部分のスラリーを添加し、約15分間ゆっくり混合する。次いで、安息香酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウムおよびクエン酸、ならびに着色剤を添加するが、各々を添加した後、約5分間混合する。リン酸成分を、製剤のpHが約3.0～約3.5に達するまで混合しながら添加する。最終的な製剤には残部の水を添加し、この製剤が均質になるまで混合する。

【0030】実施例2

下記のものは、エトドラクのユートマーであるS(+)−1, 8−ジエチル−1, 3, 4, 9−テトラヒドロピラノ [3, 4−b] インドール−1−酢酸を利用した経口液剤の別の例である。

【0031】

【表2】

成 分	% (w/v)	液剤15リットル あたりの量
キサンタンガム	0.15	22.5 g
微結晶セルロース	0.75	112.5 g
安息香酸ナトリウム(米国民医薬品集)	0.25	37.5 g
クエン酸-水和物(米国薬局方)	0.95	142.5 g
白糖(米国民医薬品集)	50.00	7500.0 g
グリセリン(米国薬局方)	10.00	1500.00 g
ソルビトール溶液(米国薬局方)	10.00	1500.00 g
エトドラク・ユートマー	2.0	300.0 g
カルボキシメチルセルロースナトリウム(米国薬局方)	0.10	15.0 g
ポリソルベート80(米国民医薬品集)	0.30	45.0 g
F.D.C.レッドNo.40	0.15	2.25 g
エデト酸二ナトリウム(米国薬局方)	0.05	7.5 g
人造レモン香油	0.16	24.0 g
塩酸	適 量	適 量
精製水(米国薬局方)	(pH2.5~3.5に) 適 量 (100mLに)	(pH2.5~3.5に) 適 量 (15000mLに)

【0032】この製剤を調製するには、まず、ソルビトール溶液およびグリセリンを攪拌機付の被覆ケトルに計り入れる。この溶液に、カルボキシメチルセルロースナトリウムを振り入れ、これを10分間またはすべての粒子が完全に湿潤するまで混合する。次いで、得られた混合物を約70°Cに加熱し、ガム質が完全に水和するまで混合した後、この混合物を45°Cに冷却し、ポリソルベート80を添加する。次いで、この混合物を30°Cに冷却しながら、混合を続ける。次いで、この混合物にエトドラク・ユートマーを徐々に添加し、混合を15分間続け、以下でエトドラク・スラリーと呼ばれるものを得る。

【0033】まず、キサンタンガム溶液とも呼ばれる第2の溶液を、1重量%のキサンタンガム水溶液の形態で調製する。キサンタンガムは、水に徐々に添加し、高剪断力で約25分間混合する。混合機付の別の混合容器に、全バッチ容量(4500~6000mL)を基準として、約30%~40%に相当する容量の水を入れる。次いで、微結晶セルロースを、この水の上に振りかけ、中程度の剪断力で約30分間またはこの微結晶セルロースが完全に懸濁するまで混合する。次いで、この微結晶セルロース懸濁液に必要量のキサンタンガム溶液を、15分間または均一な懸濁液が得られるまで混合しながら添加する。

【0034】次いで、この第2の溶液に白糖を、15分間または白糖粒子が観察されなくなるまで混合しながら徐々に添加する。次いで、着色剤を添加する。次いで、必要量のエトドラク・スラリーを徐々に添加し、15分

間混合する。次いで、安息香酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウムおよびクエン酸を順に添加するが、各々を添加した後、5分間混合する。塩酸成分を、製剤のpHが約2.5~約3.5に達するまで混合しながら添加する。次いで、残部の水を、製剤が均質になるまで混合しながら添加する。

【0035】実施例3

エトドラク・ユートマーを含有する咀嚼錠

エトドラク・ユートマーを配合して本発明の範囲内に属する製剤を製造する際の基本となる咀嚼錠としては、当該分野で医薬上および官能上許容されることが知られている咀嚼錠を挙げることができる。これらの製剤としては、例えば、a) 本明細書に記載の投与量のエトドラク・ユートマー；b) 約5mg~約400mg、好ましくは約10mg~約200mgの固体酸性化剤成分(例えば、本明細書に記載の食用酸成分)；およびc) 約50mg~約5g、好ましくは約100mg~約1gの医薬上および官能上許容される賦形剤(例えば、デキストラン、マルトデキストリン、乳糖、変性食用デンプン、ステアリン酸アルミニウム、チューインガム基剤および圧縮成形可能な食品用の砂糖、ならびに、充填剤や担体として適当な他の材料)を含有するものが挙げられる。所望により、これらの咀嚼錠は、約100mgまでの医薬上許容される流動化剤または滑沢剤を含有していてよい。かかる咀嚼錠の一例を以下に示す。

【0036】

【表3】

成 分	1錠あたり の量	1000錠 あたりの仕込量
エトドラク・ユートマー	200mg	0.200kg
クエン酸(米国薬局方)		0.020kg
マニトール(米国薬局方)		0.532kg
ポリエチレングリコール8000 (米国民医薬品集)粉末		0.144kg
スペアミント香料、 アロマロック(Aromalok)180235、 フッリツシェ(Fritzsche)		0.00480kg
ステアリン酸アルミニウム(米国薬局方)		0.00580kg
理論的な錠剤の重量	=	916.6mg

【0037】エトドラク・ユートマー咀嚼錠の製造法
注意: すべての操作は、30%を越えない相対湿度および27°C(80°F)を越えない温度の下で行わなければならない。この処方の咀嚼錠を調製するには、まず、エトドラク・ユートマー、ソルビトール、クエン酸、ポリエチレングリコール9000およびスペアミント香料をブレンダーで約10分間ブレンドする。この後、この新しく形成したブレンドをミル(14号スクリーンを使用、中程度の速さ、ナイフは前向き)に通す。次いで、この混合物にステアリン酸アルミニウムを添加し、約1分間ブレンドする。次いで、このブレンド混合物は、5/8"平たい丸形の斜角を付けた刃のパンチおよびダイのセットを用いて、正確な重量の錠剤に圧縮成形する。

【0038】また、本発明の官能上許容されるエトドラク・ユートマー製剤には、発泡性または気泡性製剤が含まれる。これらの製剤としては、例えば、発泡性製剤にエトドラク・ユートマーを配合した医薬組成物、特に、官能上許容される酸(例えば、食用酸)および炭酸塩からなる発泡性または気泡性の組合せを含有するものが挙げられる。これらの製剤に用いられる医薬上許容される酸としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、エリソルビン酸、グルタミン酸およびコハク酸が挙げられるが、これらに限定されない。必要であれば、グリシンを酸性成分の一部として用いてもよいが、最も好ましくは、グリシンは酸性成分の大部分を占めない方がよい。これら発泡性製剤の酸性成分の量は、pHが7以下、より好ましくは6以下の発泡性溶液を製造するために、炭酸塩成分の量を越えることが最も好ましい。

【0039】炭酸塩としては、医薬上および官能上許容される発泡性または気泡性炭酸塩であればよく、例えば、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸アンモニウム、炭酸マグネシウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。これら製剤の酸性および炭酸塩成分は、1種またはそれ以上の許容される酸または炭酸塩から構成されていてよい。

【0040】最も広い意味で、本発明の発泡性または気

泡性製剤は、活性なエトドラク・ユートマーと、活性量の酸および炭酸塩成分とを含有する。好ましくは、これら3つの成分の部分は、a) 所望量のエトドラク・ユートマー、b) 約0.1重量%~約50重量%の酸成分、およびc) 約0.1重量%~約50重量%の炭酸塩成分からなる。

【0041】例えば、この薬剤の一回量は、a) 10~1000mgのエトドラク・ユートマー、b) 0.5~8gのクエン酸、または等価量の1種またはそれ以上の本明細書に記載の他の許容可能な酸、およびc) 0.5~8gの重炭酸ナトリウム、または等価量の1種またはそれ以上の本明細書に記載の他の許容可能な炭酸塩からなる。これら製剤の成分は、薬剤の必要量、製造する発泡性または気泡性製剤の所望量、および、製剤を添加する液体のpHなどに依存して変化しうる。

【0042】これら3つの成分に加えて、本発明の発泡性または気泡性製剤は、付加的な医薬上および官能上許容される成分を含有していてもよく、その例としては、例えば、充填剤、着香剤、着色剤、甘味剤、結合剤、医薬上許容される香気増強剤、香料などが挙げられるが、これらに限定されない。また、これらの製剤は、他の医薬上活性な薬剤、例えば、鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、制酸剤、制ガス剤などを含有していてもよい。本発明の範囲内にある発泡性または気泡性製剤の例としては、例えば、以下に示すものが挙げられる。

【0043】エトドラク・ユートマーを含有する発泡性散剤

本発明の発泡性または気泡性散剤の100倍量バッチは、必要に応じて付加的な成分を用いて、以下の実施例4から実施例7の組合せのいずれかを共に混合することによって製造することができる。

【0044】実施例4

a) 1000~100,000mgのエトドラク・ユートマー

b) 110gの酒石酸

c) 100gの重炭酸ナトリウム

【0045】実施例5

a) 1000~100,000mgのエトドラク・ユートマー

- b) 150 g のリンゴ酸
- c) 150 g のフマル酸
- d) 100 g の炭酸カルシウム
- e) 180 g の炭酸マグネシウム
- f) 100 g の果糖

【0046】実施例6

- a) 1000~100,000 mg のエトドラク・ユートマー

トマー

- b) 250 g のクエン酸
- c) 125 g の炭酸カリウム
- d) 100 g の炭酸アンモニウム

【0047】実施例7

- a) 1000~100,000 mg のエトドラク・ユートマー

トマー

- b) 10 g のコハク酸
- c) 10 g の重炭酸ナトリウム
- d) 40 g の白糖
- e) 10 g のソルビトール
- f) 10 g のマンニトール
- g) 10 g のヒドロキシプロピルセルロース
- h) 5 g のカルボキシメチルセルロース

【0048】実施例8

エトドラク・ユートマーを含有する発泡性錠剤
500個の200 mg 発泡性錠剤を製造する。

【0049】

【表4】

項目	成 分	1錠あたり の量	
		量	の量
1	エトドラク・ユートマー超微粉	100 g	200 mg
2	重炭酸ナトリウム	386 g	
3	酒石酸	164 g	
4	クエン酸	250 g	
5	ポリエチレングリコール6000	100 g	
	理論的な錠剤の重量	2.0 g	

【0050】製造法

注意：工程1の後、すべての工程は、相対湿度30%および温度27°Cを越えない環境下で行わなければならない。

1. 項目1、2、3および4を80~105°Cで1~4時間乾燥させる。
2. 項目1、2、3および4をブレンドして均質な粉末を調製する。
3. 工程2のブレンドをふるい番号(メッシュ)60のふるいにかける。
4. 項目5をふるい番号60のふるいにかける。
5. ふるいにかけた項目5を工程3のブレンドに添加し、大体混ざるまでブレンドする。
6. 平たい斜角を付けた刃の5/8"パンチおよびダイを用いて、2.0 g 重の錠剤に圧縮成形する。

【0051】使用法：所望量(1錠あたり200 mg)を液体(例えば、約89 cc(約3液量オンス)の水)に入れ、錠剤が完全に崩壊するまで待つ。

【0052】実施例9

エトドラク・ユートマーを含有する発泡性顆粒剤
発泡性顆粒剤のサシェまたはパケットを500個製造するため、実施例8の成分を用いる。ただし、項目5を乾燥オレンジ香料粉末(11232ニューヨーク州ブルックリンのバージニア・デア(Virginia Dare)製)に変更し、また、実施例8の工程6を以下の2つの工程に変更する。

工程6：工程5で得られた粉末を流動床の塔に入れ、この粉末が空気と懸濁されるとき、充分な霧状の水を添加

し、大きさがふるい番号約10の顆粒剤を得る。

工程7：熱を加えて顆粒剤を乾燥させ、相対湿度25%以下にまで水分を除去し、各々2.0 g の気密パケットに詰める。

【0053】これらの発泡性顆粒剤は、単に所望数の顆粒剤パケットを水に添加し、すべての顆粒剤が崩壊するまで待った後、経口投与すればよい。

【0054】速崩壊性の固形剤

本発明の官能上許容される組成物が取りうる別の形態は、急速に溶解または崩壊する投与製剤(例えば、米国特許第4,371,516号に記載のもの)である。これらの製剤は、好ましくは溶解性の固形剤であり、液体(例えば、水や受容体の口内における唾液)と接触すると数秒で崩壊するように設計される。これらの製剤は、好ましくは液体と接触して10秒以内に崩壊する。かかる製剤は、小児科や老人科の患者、またはその他、治療を受け入れない者や、薬を吐き出したり、非崩壊性の薬を口内に隠しておき、後で破棄したりする者に薬を投与する場合に、特に有用である。

【0055】本発明の有用な速崩壊性製剤を製造する方法は、グレゴリー(Gregory)らの米国特許第4,371,516号および第4,305,502号に詳しく述べられているが、以下の実施例は、好ましい用量範囲のエトドラク・ユートマーを含有する速崩壊性製剤の製造を例示する。

【0056】実施例10

75個の50 mg エトドラク・ユートマー速崩壊性製剤は、以下の方法で調製することができる。

- a) 加熱および一定の攪拌を行いながら、30.0 g の

ゼラチン（英國薬局方）を1000mLの精製水に溶解することによって、加水分解したゼラチン溶液を調製する。次いで、得られたゼラチン溶液を121°Cおよび15p.s.i.で1時間オートクレーブにかける。次いで、このゼラチン溶液を室温に冷却する。

b) 直径約0.5cm、深さ1cmの円筒形凹部を75個有するアルミニウム製の型を、ステンレス鋼製のトレーに入れた液体窒素で約-192°Cに冷却する。100gのエトドラク・ユートマー、20gの安息香酸、0.25gのF.D.C.イエローNo.5および0.5gのノルダ（Norda）噴霧乾燥オレンジ香料を上記のゼラチン溶液と混合し、さらに連続的に混合しながら、この混合物を、1/2mLずつ、皮下注射器で各凹部に加える。凹部の中味を凍結させる。次いで、型を0.3mmHgの真空中、室温で一晩放置する。次いで、各々50mgのエトドラク・ユートマーを含有する凍結乾燥した製剤を型から取り出し、気密条件下で保存する。各製剤は、経口服用したり、液体に加えたりすると、数秒間で溶解する。

【0057】上記の技術を用いることにより、様々な個々の用量のエトドラク・ユートマーを含有する本発明の速崩壊性製剤を製剤することができる。また、上記の溶液に様々な着香剤、甘味剤、着色剤などを含有させて、製剤に対する様々な受容体の関心を高めるようにしてもよい。さらに、他の担体材料を部分的に加水分解したゼラチンに代えて用いてもよい。これらの担体材料としては、例えば、多糖類（例えば、加水分解したデキストラン）、アルギン酸塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）およびデキストリン、または、それらの互いの混合物もしくはそれらと他の担体材料（例えば、アラビアガム、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドン）との混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】これらの速崩壊性製剤を製造する場合、利用するエトドラク・ユートマーは、製剤が受容体の口内で崩壊するにつれて、ざらざらした舌ざわりを感じる可能性を除去するために、超微粉の形態であることが好ましい。最も好ましくは、エトドラク・ユートマーは、50μmまたはそれ以下の粒子からなる超微粉の形態である。これらの製剤は、それらの設計上の性質から、湿気に曝されたり、物理的な取扱いや振動を受けると、崩壊する。それゆえ、これらの製剤は、注意して取り扱うと共に、それらが誤って崩壊する危険性を最小限に抑える容器（例えば、米国特許第4,305,502号に記載のパッケージ）に包装すればよい。

【0059】以下の実施例11～14は、エトドラク・ユートマーと他の成分との組合せを示すが、これらは、上記の方法で、1000mLのゼラチン溶液または他の適当な担体材料に添加すればよい。

【0060】実施例11

10mgエトドラク・ユートマー/投与量

a) 20gのエトドラク・ユートマー

b) 30gの果糖

c) 10gの安息香酸

【0061】実施例12

100mgエトドラク・ユートマー/投与量

a) 200gのエトドラク・ユートマー

b) 0.25gのF.D.C.イエローNo.5

c) 0.5gのノルダ（Norda）噴霧乾燥オレンジ香料

d) 25gの白糖

e) 20gの安息香酸

【0062】実施例13

200mgエトドラク・ユートマー/投与量

a) 400gのエトドラク・ユートマー

b) 0.25gのF.D.C.イエローNo.5

c) 10gの果糖

d) 15gの白糖

e) 40gの安息香酸

【0063】実施例14

400mgエトドラク・ユートマー/投与量-加水分解したゼラチン不使用

a) 533.33gのエトドラク・ユートマー

b) 17gのアルギン酸ナトリウム

c) 35gのデキストラン

d) 15gのアスパルテーム

e) 蒸留水で1000mLに

f) 50gの安息香酸

【0064】実施例14は、上記の実施例の製剤とは異なり、加水分解したゼラチンを含有しない製剤である。かかる製剤は、深さ約0.7cm、直径約1.4cmの円筒形凹部を150個有する220×330mmのポリ塩化ビニルシートの凹部で製造すればよい。なお、このシートは、予めドライアイスで冷却しておく。この製剤を調製するには、まず、超音波振動を利用して、上記のアルギン酸ナトリウム、デキストランおよびアスパルテームを含有する水にエトドラク・ユートマーを懸濁する。次いで、この懸濁液をポリ塩化ビニルシートの凹部の各々に0.75mLずつ入れた後、それらを凍結乾燥させることによって、速崩壊性の固形剤を完成することができる。

【0065】実施例15

1gエトドラク・ユートマー/投与量-加水分解したゼラチン不使用

a) 1333.33gのエトドラク・ユートマー

b) 20gのポリビニルアルコール

c) 20gのポリビニルピロリドン

d) 30gの白糖

e) 0.2gのツイーン80

f) 蒸留水-1000mLまで適量

g) 50gの安息香酸

【0066】速崩壊性の固形剤の別の例は、上記の成分

と、ドライアイスで冷却した上記の実施例に記載のポリ塩化ビニルシートとを用いて、製造すればよい。それには、まず、ポリビニルアルコールを約500mLの熱い蒸留水に添加した後、冷却する。次いで、ポリビニルピロリドン、白糖およびツイーン80を添加し、この混合物を振盪し、すべての固形物を溶解する。エトドラク・ユートマーを添加し、超音波振動で分散させる。次いで、この混合物に蒸留水を添加して、最終容量を1000mLにする。次いで、この溶液を、0.75mLずつ、各凹部に入れ、凍結乾燥させて、最終的な固形剤を得る。

【0067】パッカル剤

本発明のエトドラク・ユートマーを含有するパッカル剤は、ケイス(Keith)らの米国特許第4,764,378号に記載の工程および医薬成分によって製造すればよい。これらのパッカル剤は酸性成分(例えば、固形食用酸の超微粉)を配合することが最も好ましい。かかる食用酸は、最終的なパッカル剤の重量を基準として、例えば約0.1%~2.0%を構成するが、必要に応じて、より多く

成 分	量
白糖	6000g
酒石英	30.0g (任意成分)
コーンシロップ	4000g
クエン酸(ふるい番号100の微粉末)	100mg/4g
エトドラク・ユートマー	100mg/4g

【0070】これらのトローチ剤を製造するには、まず、上記の白糖、酒石英(任意成分)およびコーンシロップを混合しながらストックポットに加えた後、沸騰させて白糖および酒石英を溶解する。約143°C(約290°F)で沸騰すれば、これらの成分を加熱するのを止める。蒸発によって、初めの容量の約30%が失われる。これらの成分は、約138°C(約280°F)に冷えるまで混合する。この時点で、クエン酸およびエトドラク・ユートマーを混合しながら添加して均質な分散体を得る。これが約88°C(約190°F)に冷えれば、ロープ状または円柱状に丸めて、4gずつに切断する。次いで、これらを網に載せて周囲温度に冷却する。

【0071】より容易に崩壊するトローチ剤は、9200gの圧縮成形可能な砂糖(例えば、ダイパック(Dipac)ブランドの圧縮成形可能な砂糖(ニューヨーク州ニューヨークのドミノ・シュガー・カンパニー(Domino Sugar Co.))、ならびに、上記の量の酒石英(任意成分)、クエン酸およびエトドラク・ユートマー(または他の好ましい投与量のエトドラク・ユートマー)を用いて製造すればよい。これらの成分は、均質に混合し、上記の所望寸法(例えば、4gサイズ)のトローチ剤に圧縮成形すればよい。

の酸を添加してもよい。

【0068】実施例16

トローチ剤

エトドラク・ユートマーを含有するトローチ剤(パステル剤(pastilles)と呼ばれることもある)は、本明細書に記載の用量について、当該分野で公知の方法によって調製すればよい。例えば、かかるトローチ剤は、必要に応じて濃稠化剤(例えば、アラビアガムやトラガカントガム)を添加した、エトドラク・ユートマーを含有する濃縮シロップを型に入れた後、蒸発乾燥させることによって調製すればよい。この種のトローチ剤は、飴玉トローチと呼ばれることが多い。以下の成分および技術を用いれば、本明細書に記載のエトドラク・ユートマー量について、飴玉トローチを製造することができる。100mgのエトドラク・ユートマーを含有するトローチ剤を製造するのに有用な処方を以下に示す。

【0069】

【表5】

成 分	量
白糖	6000g
酒石英	30.0g (任意成分)
コーンシロップ	4000g
クエン酸(ふるい番号100の微粉末)	100mg/4g
エトドラク・ユートマー	100mg/4g

【0072】圧縮成形可能な砂糖に代えて、同量の白糖または乳糖を適当な結合剤(例えば、約525gのアルギン酸ナトリウム)および医薬上適当な造粒流体とよく混合し、湿潤した塊状物を得る。この湿潤した塊状物を造粒ミルに通して、所望寸法のトローチ剤に圧縮成形する。

【0073】歯磨剤組成物

骨損失の予防や低減に用いたり、および/または、すでに失われた骨の再成長を促進するために、当該分野で公知の歯磨剤組成物に、S(+)エトドラクを、好ましくは付加的な酸性成分と共に、配合してもよい。本明細書でいう歯磨剤は、歯および口腔組織の治療や維持に用いられる歯科用製剤を包含することを意図する。その例としては、例えば、パスタ剤、ゲル剤、散剤、顆粒組成物、液剤などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の範囲内に含まれる練歯磨の一例は、下記の非水性成分を水にゆっくり添加した後、従来のようにローラーミルで混合することによって製造することができる。

【0074】実施例17

【表6】

成 分	%組成
S (+) -エトドラク	1%
ケイ酸マグネシウムアルミニウム	1%
クエン酸	1%
リン酸二カルシウム	4.6%
ミント系または他の香料	4%
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	2%
水	44.5%

【0075】エトドラク・ユートマーを配合して本発明の範囲内に属する歯磨剤組成物を製造する際の基本となる歯磨剤としては、官能上許容される公知の歯磨剤を挙げることができるが、好ましくは、既存の酸性成分または添加した酸性成分を含有する歯磨剤である。この種のパスタ剤は、例えば、重量基準で、10%～50%の研磨剤、0.5%～10%の濃稠化剤、10%～80%の湿潤剤、0.1%～1%の甘味剤、0.05%～2%の着香剤、0.001%～0.02%の着色剤、1%～7.5%の界面活性剤、0.1%～0.8%の抗菌保存剤および0.01%～5%の酸性化剤を含有する。

【0076】これら製剤の研磨成分としては、例えば、ピロリン酸カルシウム、含水シリカ、不溶性メタリン酸ナトリウム、有機ポリマー、アルミニナ三水和物、リン酸二カルシウム二水和物、無水リン酸二カルシウムおよび炭酸カルシウムが挙げられる。濃稠化剤としては、例えば、シリカエアロゲル、焼成シリカ、沈降シリカ、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガムおよびカラギーナンが挙げられる。用いられる湿潤剤としては、例えば、ソルビトール、グリセリンおよびポリエチレングリコールが挙げられる。有用

な甘味剤としては、例えば、サッカリン、キシリトル、サイクラミン酸塩、アスパルテームおよびソーマチン(thaumatin)が挙げられる。着香剤は、味や市場の許容性に従って変更することができるが、例えば、ペパーミント、スペアミント、冬緑、桂皮およびアニスなどの香料および精油が挙げられる。かかる歯科用製剤に配合する着色剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルサルコシン酸ナトリウム、ブルロニック、ツイーン、ココモノグリセリドスルホン酸ナトリウム、ドデシルベンゼン硫酸ナトリウムおよびスルホコハク酸ジオクチルナトリウムが挙げられる。この分野で用いられる抗菌剤および保存剤としては、例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル、ソルビン酸および安息香酸が挙げられる。これらの製剤に対する酸成分としては、本明細書に記載の食用酸（例えば、乳酸、クエン酸、リン酸および酒石酸）が挙げられる。

【0077】かかる歯磨剤の一例は、以下の成分から製造することができる。

実施例18

【表7】

製剤中の機能	重量%
有効成分	2.0%
研磨剤	14.0%
濃稠化剤	7.5%
濃稠化剤	1.0%
湿潤剤	6.0%
甘味剤	0.2%
フッ素源	0.76%
界面活性剤	5%
着香剤	1%
抗菌保存剤	0.4%
着色剤	1%
酸性化剤	適量 (pH5.0～5.2に)
賦形剤	適量 (100%に)

成 分
エトドラク・ユートマー
シリカキセロゲル
シリカエアロゲル
カルボキシメチルセルロースナトリウム
ソルビトール
サッカリン
モノフルオロリン酸ナトリウム
ラウリル硫酸ナトリウム(29%溶液)
ツッчи・フルイッチ(Tutti Frutti)香料
(バージニア・デア(Virginia Dare)
AK27)
同一重量部のエチルパラベン、 メチルパラベンおよびプロピルパラベン
F.D.C.ブルーNo.1
リン酸
水、脱塩水

【0078】歯の構造が脱石炭化する可能性を最小限にするために、この製剤のpHは約5.0を下回らないようした方がよい。このような所望のpH範囲内で用い

るのに適当なフッ素源は、モノフルオロリン酸ナトリウムである。

【0079】チューインガム剤

本発明の範囲内にある別の官能上許容される製剤は、チューインガムタイプの製剤である。これらのタイプの製剤は、官能上許容されるチューインガム基剤にエトドラク・ユートマーを最も好ましくは適当な酸性成分と共に配合することによって製造することができる。本発明の

チューインガム剤の一例は、実施例19に示す成分を用いて製造することができる。

【0080】実施例19

【表8】

成 分	製剤中での 機 能	3 g ユニット あたりの量	3 kg バッチ あたりの量
エトドラク・ユートマー超微粉	有効成分	0.010 g	10 g
チクル	ガム基剤	1.000 g	1000 g
水素添加ロジンの グリセロールエステル	ガム基剤	0.200 g	200 g
白糖微粉末	甘味剤	1.600 g	1600 g
トルーバルサム	酸性化剤	0.187 g	187 g
桂皮油	着香剤	0.003 g	3 g

【0081】上記の成分は、ガム基剤成分を軟化状態まで加温した後、混練しながら、酸性化剤、甘味剤、エトドラク・ユートマーおよび着香剤を別々に添加し、各添加後に均質な混合物を得るようにして、チューインガム剤に配合することができる。次いで、得られた均質なチューインガム剤は、取扱いを容易にするために白糖微粉末を用いて、サイジング機で延ばし、3 g ずつに切断した後、標準的な包装および梱包を行えばよい。本発明の範囲内にある他のチューインガム剤を利用してもよく、また、上記の製剤成分に代えて、同量の他の機能性成分（他の製剤用として本明細書に記載の機能性成分を含む）を用いてもよい。

【0082】獣医学用製剤

官能上許容される製剤の使用は、獣医学用途においても重要である。このことは、獣医学の専門家がNSAIDの使用を推奨する哺乳動物の場合には正しいが、動物を拘束する方法を用いて投与しなければならない場合とは対照的に、所有者や取扱者が容易に受け入れられる経口投与製剤を投与するのが比較的簡単であることを評価できるイヌやネコなどの親密な動物の場合には特に正しい。

【0083】本発明の獣医学用製剤としては、上記の固形剤または液剤のうち、動物に与えてもよいものが挙げられる。これらの製剤は、動物の食物または飲料に配合してもよいし、医薬品として別に与えてもよい。製剤を別に与える場合には、通常、対象の動物が関心を示すことが見い出されている成分、好ましくは味成分を配合することが推奨される。例えば、ネコやイヌの場合には、肝臓分解物、海産品分解物、家禽類分解物、乾燥肝末、大豆粉、砂糖、タラ肝油、大豆かす、魚粉、骨粉、酵母、小麦胚芽粉などの香味基剤成分または他の公知の食品基剤またはその組合せを用いればよい。このような成分は、上記の製剤における着香剤として用いてもよいし、本明細書に記載の他の材料に代えて充填剤として用いてもよい。本発明の動物向け経口製剤における成分の割合（%）は、主として、動物の体格および所望製剤の寸法によって決定される。例えば、比較的小さい咀嚼錠は、以下の成分を混合および圧縮成形したものからなる。

【0084】実施例20

【表9】

成 分	重 量 %
エトドラク・ユートマー	6.0%
香味基剤成分	1.5~2.5%
微結晶セルロース	10~20%
ポビドンK 29-32	2~6%
ステアリン酸アルミニウム	1~2%
乳酸	0.1~2.0%

【0085】望ましい用量のエトドラク・ユートマーを含有するより大きい固形剤を製造するためには、以下の処方を用いた場合のように、成分の量を必要に応じて増

加させればよい。

【0086】実施例21

【表10】

成 分	重量%
エトドラク・ユートマー	15%
香味基剤成分	35~45%
リン酸二カルシウム	15~25%
微結晶セルロース	15~25%
ポビドンK 29-32	2~6%
ステアリン酸アルミニウム	1~2%

【0087】これらの製剤は、さらに酸性成分（例えば、固体食用酸）を含有することが最も好ましい。例えば、クエン酸やリンゴ酸などの食用酸は、製剤の重量を基準として、1%~5%を構成することができるが、酸性成分の量は必要に応じて増加させてよい。動物に投

成 分	1錠あたりの量
エトドラク・ユートマー	5~500mg
乾燥スイートホエー	2000mg
乾燥肝末	210mg
乾燥酵母	50mg
ステアリン酸アルミニウム (米国民医薬品集)	50mg
クエン酸	30mg

【0089】実施例23

以下の成分および方法を用いて、親密な動物に用いる別の咀嚼錠を製造することができる。この実施例では、200mgのエトドラク・ユートマーを含有する錠剤の製造について説明しているが、必要とされる用量であれ

成 分	1錠あたりの量	1000錠パッチあたりの量
エトドラク・ユートマー	200mg	200g
デンブングリコール酸ナトリウム (米国民医薬品集, SSG)	600mg	600g
噴霧乾燥(米国薬局方)乳糖	4441mg	441g
乾燥肝末	252mg	252g
乾燥酵母	62mg	62g
ステアリン酸アルミニウム	45mg	45g
フマル酸	100mg	100g

【0091】この処方による咀嚼錠を製造するには、まず、エトドラク・ユートマー、デンブングリコール酸ナトリウム、噴霧乾燥乳糖、フマル酸、乾燥肝末および乾燥酵母を適当な混合機で均一になるまでブレンドする。次いで、上記のステアリン酸アルミニウム量の2/3を、これら成分の混合物の一部（例えば、約10%）に、均一になるまで混合しながら添加する。次いで、残りの成分を、ステアリン酸アルミニウム含有部分が分散するように充分に混合しながら添加する。次いで、このブレンド混合物を中程度の硬さのスラッジとし、10号スクリーンを用いた回転式造粒機によって分級する。次

与するのに有用な別の咀嚼可能な固形剤は、以下のものである。

【0088】実施例22

【表11】

成 分	1錠あたりの量
エトドラク・ユートマー	5~500mg
乾燥スイートホエー	2000mg
乾燥肝末	210mg
乾燥酵母	50mg
ステアリン酸アルミニウム (米国民医薬品集)	50mg
クエン酸	30mg

ば、いかなる用量であっても、この種の製剤を製造することができる。

【0090】

【表12】

成 分	1錠あたりの量	1000錠パッチあたりの量
エトドラク・ユートマー	200mg	200g
デンブングリコール酸ナトリウム (米国民医薬品集, SSG)	600mg	600g
噴霧乾燥(米国薬局方)乳糖	4441mg	441g
乾燥肝末	252mg	252g
乾燥酵母	62mg	62g
ステアリン酸アルミニウム	45mg	45g
フマル酸	100mg	100g

いで、残りのステアリン酸アルミニウムを、この顆粒化した混合物に、混合しながら添加する。この処方による最終的な錠剤は、例えば、1・1/16" フラットフェース打錠機を用いて、硬さが12~15SCUの錠剤の形態に圧縮成形することによって得ることができる。この種の錠剤は、そのまま与えてもよいし、より少ない用量を与えるために、より小さい部分に分割してもよい。

【0092】本明細書の記載に基づけば、S (+) -エトドラクを利用して、本発明の範囲内にある様々な官能上許容される経口製剤を製造することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6 識別記号 庁内整理番号 F I
A 61 K 47/12 A 61 K 47/12 技術表示箇所
L
J

// CO 7M 7:00

(72) 発明者 ジェラルド・ルイス・ルーター
アメリカ合衆国12901ニューヨーク州プラ
ツツバーグ、クレセント・ドライブ35番